

最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	総 研 第 643 号		学位申請者	春松 敏夫
審 査 委 員	主 査	岡本 康裕	学 位	博士 (医学)
	副 査	大塚 隆生	副 査	榎田 英樹
	副 査	藏原 弘	副 査	上野 健太郎
<p>主査および副査の5名は、令和4年1月24日、学位申請者 春松 敏夫 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 病型分類のⅠ型やⅡ型では肝門部胆管や肝内胆管に炎症は生じていないのか。 (回答) Ⅲ型と同様にⅠ型やⅡ型においても、肝外だけではなく肝内胆管の炎症や閉塞も生じている。</p> <p>質問2) 3群間において葛西手術時日齢に差があるが、どのような原因が考えられるか。 (回答) 発症が遅いというよりは、診断が遅くなったため生じた結果と考えている。</p> <p>質問3) 手術時期が遅い症例は、昔の症例であった可能性はあるか。 (回答) 今回の検討では時代背景についての解析は行っていない。今後、検討したい。</p> <p>質問4) 門脈血流の側副血行路が多い方が、予後が良いという理解でよいのか。 (回答) 今回の検討からは、そのような理解・解釈をしている。</p> <p>質問5) 門脈圧亢進症に対し肝移植の前に脾摘などを行うことは有るのか。 (回答) 胆道閉鎖症に於いても、移植前に脾の部分塞栓や部分切除を行うことで肝移植までの時期が伸びた、もしくは移植を避けることができた、とする報告がある。</p> <p>質問6) 胆道閉鎖症(BA)術後の癌化の報告はあるか。また胆道拡張症や慢性肝炎と比較しどうか。 (回答) 胆道拡張症や慢性肝炎ほど癌化が生じるとは言われてはいない。長期生存例は少なく評価が難しいが、症例報告レベルでは胆道閉鎖症においても癌化の報告がある。</p> <p>質問7) 肝生検の際に右葉を生検するのはなぜか。 (回答) 右葉は手術で開腹した際の視野の直下に見えるため、同部位を生検している。</p> <p>質問8) 右葉と左葉で肝生検を評価した場合に、左右で結果が異なる可能性はあるか。 (回答) 左葉外側区域が萎縮しやすく、血管所見や繊維化の程度にも左右差が生じると考えている。</p> <p>質問9) Excellent 群と Good 群で、門脈圧亢進の発症に差は認めなかったか。 (回答) 今回は門脈圧亢進についての評価は行わなかった。今後比較検討していく。</p> <p>質問10) 門脈枝数と肝機能との相関はなかったか。 (回答) 今回は門脈枝数と肝機能についての比較・検討は行わなかった。今後検討していく。</p> <p>質問11) 肝動脈の数は各群で異なるのか。 (回答) 動脈についても検討を行ったが、動脈の数や肥厚の程度と予後のとの関連はみとめなかった。</p> <p>質問12) 本研究の結果は今後の臨床でどのように活かすことができそうか。 (回答) 門脈圧亢進の評価の頻度を増やすなどして早期発見に繋げたい。また治療にも繋げていきたいと考えている。</p> <p>質問13) BA は非 BA と比べて門脈枝が増えていると述べている。これは Excellent 群で門脈枝が増えていたという結果と矛盾しているように思えるが、この結果はどう考えられるのか。 (回答) BA では門脈枝が増えるが、その中で胆管形成時の障害が強かったものは門脈枝数が少なくなり予後も悪くなる、と解釈している。</p>				

最終試験の結果の要旨

質問 14) 結果の「門脈枝の数が増えている」というのは、代償して数が増えているのか。

(回答) 検体採取時は葛西手術時、つまり出生早期での状態を評価している。門脈枝数が増えているのは代償ではなく、胎生期での胆管の形成の程度をみていると考えている。

質問 15) 病状の進行に伴い、門脈枝の数が増えてくるということではないのか。

(回答) 今回は病状進行と門脈枝数との評価はしていない。定期的に肝生検を行い、門脈枝数を評価することができればよいが、患児への侵襲を考えると現実的ではないと考える。

質問 16) NIMA を末梢血で調べているが、肝臓の検体での評価は行わないのか。

(回答) 肝組織での検討も重要と考えるが、手技的な問題があり末梢血での評価を先行した。

質問 17) 肝臓の NIMA は免疫染色で簡単に調べられるのではないのか。

(回答) 肝臓の NIMA についての評価方法は検討していなかった。今後の検討課題とする。

質問 18) 術後の薬剤投与が予後に影響を及ぼしている可能性はないか。

(回答) 薬剤投与は一貫しており、薬剤投与による予後の差は生じていないと考える。

質問 19) Primary アウトカムの設定はどのようにしたか。

(回答) 肝移植の有無を Primary アウトカムと設定した。

質問 20) 今回の 3 群間の比較は正規分布であったか。また、ANOVA 検定の後に Post-hoc 解析を行い、2 群間での評価を行ったのか。

(回答) 正規分布であることを確認し、ANOVA 検定の後に Post-hoc 解析を行い 2 群間の評価をした。

質問 21) NIMA については、アレルギー疾患との関連についての評価や、EGFβ や転写因子などの解析はどうか。

(回答) 今回の検討では行っていない。今後、検討したい。

質問 22) 病理所見について、評価者や評価方法についての具体的な説明を。

(回答) 病理医の指導のもと、病理医 1 名と小児外科医 2 名で、Blind での評価を行った。

質問 23) 本研究の症例の中で、今後肝移植を要する患児は出てくるか。

(回答) 今後症状が悪化する症例はあり、特に Good 群ではそのような症例が出てくると考えられる。

質問 24) 患者背景において AST に差があったがビリルビンには差を認めていない。この乖離はどう捉えているのか。

(回答) 今回は検討をしていないので、改めて検討したい。

質問 25) ウイルス説が疑われているのはどういった経緯なのか。

(回答) BA を発症した児にウイルス感染を認めた報告がされるようになった経緯があるが、ウイルス感染を併発すると予後が悪くなるという報告があるが、原因とは言い切れない。

質問 26) GvHD に関する免疫細胞は T cell であるが、HLA の評価についてはどう考えるか。

(回答) HLA については、Major 抗原ではなく Minor 抗原の差が免疫学的な反応の差に影響しているのではないかと考えている。

質問 27) BA と HLA との関連についての報告などはないか。

(回答) HLA については注目しており我々の研究グループからも報告がある。

質問 28) GVHD という観点からみると、児から母、もしくは母から児を非自己と認識した場合に GvHD は生じやすいが、双方向が非自己と認識した場合は、GvHD は生じにくくなるのではないのか。

(回答) 今後、混合リンパ球試験などで評価したいと考えている。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。